

# Hormonlar ve Kanser-1 Hormon Replasman Tedavisi ve Kanser İlişkisi

HORMONE REPLACEMENT AND CANCER

Aytekin ALTINTAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi, ADANA

Postmenopozal dönemde uygulanan hormon replasman tedavisinin (HRT) faydaları artık iyice ortaya konmuştur. Bunlar;

1. Osteoporozun önlenmesi
2. İskemik kalp hastalıklarını geciktirme
3. Serum lipid profilinde düzelme
4. Yaşam kalitesinin artmasıdır.

Terazinin öbür kefesine risk faktörlerini koyarsak, en çok tartışılan konunun HRT ve kanser ilişkisi olduğunu görürüz. Burada konu iki bölüm halinde değerlendirilebilir.

1. HRT hormona duyarlı organlarda malign dönüşüme neden olur mu?
2. Bu organların kanserine yakalanmış olanlarda HRT güvenle uygulanabilir mi?

Şimdi bu organları sırayla inceleyelim.

## ÖVER

1980 başlarında ilk çalışmalar HRT ile överin endometroid karsinomları arasında bir bağlantı olduğunu, öne sürmüştü (1,2). DES kullananlarda över kanseri riskinin 2.5 kez arttığı bilinmekteydi (3). Ancak kontrollü ve prospektif yöntemle yapılan çalışmalarda HRT verilenlerde över kanseri riskinin azaldığı (0.6-0.9) gösterilmiştir (4,5). Bu azalma endometrioid kanserlerde de olmuştur.

Över kanseri tanısı alan hastalarda HRT'nin olumsuz etkisi var mıdır? Bunlarda gerektiğinde HRT uygulanabilir mi? Bu soruya en iyi cevap aşağıdaki çalışmanın özetidir.

Geliş Tarihi: 24.7.1995

Yazışma Adresi: Dr.Aytekin ALTINTAŞ  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,  
Jinekolojik Onkoloji Ünitesi, ADANA

15 Nisan 1995'de Adana'da Çukurova Jinekolojik Derneğince düzenlenen, Över ve Endometrium tümörleri sempozyumunda tebliğ edilmiştir.

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

BSO yapılan 373 over kanseri olgusundan 78'ine HRT verilmiştir. HRT verilen grup ile verilmeyen grup arasında hastalısız sağkalım oranı açısından bir fark bulunmamıştır (6).

Sonuç olarak: 1-HRT over kanserine yakalanma riskini artırmaz. Aksine azaltıcı etkisi vardır. 2-Over kanseri tanısı alan hastalarda da HRT rahatlıkla kullanılabilir.

## ENDOMETRİUM KANSERİ

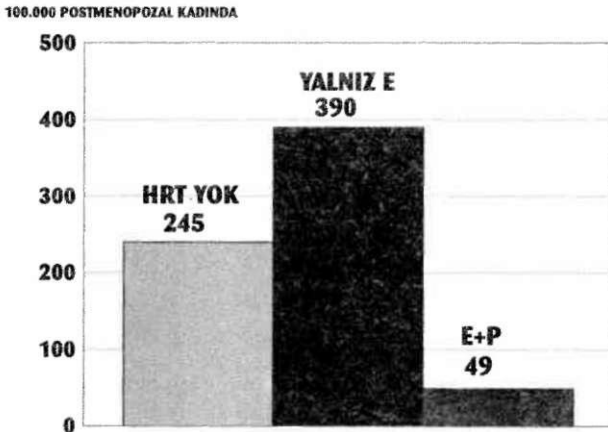
Endometrium kanserinin etiyolojisinde estrogenlerin rolü iyi bilinmektedir. 1970'lerin başlarında yalnız estrogen (E) tedavisi verilen hastaların endometrium kanserine yakalanma riskinin 1.4-11.3 kez arttığını gösteren pekçok çalışma yapılmıştır (7,8). Ancak estrogene progesteron (P) eklendiği zaman kanser riskindeki bu artış bütünüyle önlenmekte hatta azaltılabilmektedir (9,10). Çok geniş bir epidemiyolojik çalışmada hiç HRT verilmeyenlerde endometrium kanseri insidansı 100000'de 245, yalnız E kullananlarda 390, E+P kullananlarda 49 olarak bulunmuştur (11) (Tablo 1).

Yani E kullanırken P kullanma zorunluluğu kesin olarak kabul edilmiştir. Ancak hangi tip progesteronun ne dozda ve sürede kullanılması gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

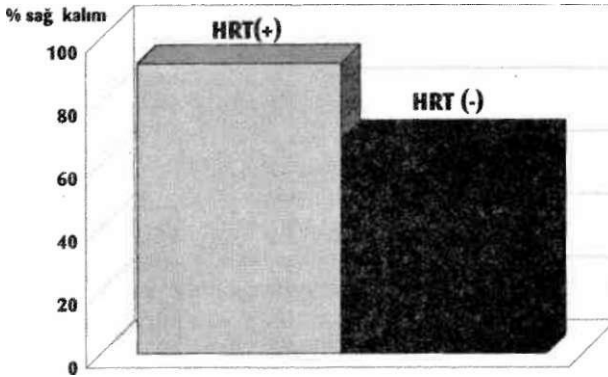
Hatırlanması gereken bir başka noktada HRT alan kadınlarda ortaya çıkan endometrium ve meme kanserinin daha iyi diferansiye tümörler olduğu ve mortalitesinin çok daha az olduğu gerçeğidir (12,13). Bir çalışmada HRT tedavisi uygulanan endometrium kanserlerinde 5 yıllık yaşam %92 bulunurken kullanmayanlarda %68 bulunmuştur (14). Bu bilgiler "bir kadın E alsın ve endometrium kanserine yakalansa bile hiç E kullanmayan ve kanser olmayan bir kadından daha uzun süre yaşar" yorumuna neden olmuştur (15).

HRT kullananlarda kullanmayanlara göre endometrium kanseri riskinin arttığını İddia eden bazı küçük çalışmalar olmasına rağmen HRT'nin endometrium kanseri riskini arttırmadığı bugün için herkes tarafından kabul edilmiş bir gerçektir (16). Tartışmalı olan veya pratik uygulamada biz hekimleri ikircikte bırakan asıl sorun

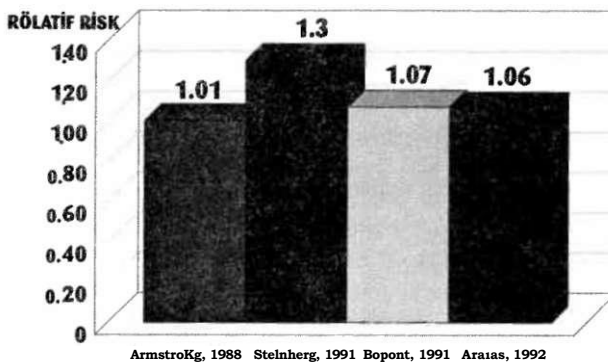
Tablo 1. HRT ve endometrial kanser riski  
Table 1. HRT and endometrial cancer risk



Tablo 2. HRT ve endometrium kanseri  
Erken evrede prognoz üzerine etkisi  
Table 2. HRT and endometrial cancer  
Effects on prognosis in early stages



Tablo 3. HRT ve meme kanseri ilişkisi  
Table 3. The relationship between HRT and breast cancer



endometrium kanseri tanısı alan kişilerde HRT kullanılmasının hastalığın gidişini etkileyip etkilemediğidir (Tablo 2). Burada kullanılan estrogenin gizli kalmış tü-

mor odaklarını stimüle edip rekürens olasılığını artırma korkusu vardır.

Creasman 1986 yılında 221 endometrium kanserli hastanın 47'sine HRT vermiş ve HRT verilen grupta kansersiz sağkalımın daha yüksek olduğunu göstermiştir (17). HRT verilenlerde rekürens oranı %2.1 iken verilenlerde %14.9 bulunmuştur.

Sonuç olarak; 1-HRT kullanan kadınlarda endometrium kanserine yakalanma riski artmaz, aksine azalır. 2-Endometrium kanserli hastaların HRT kullanmalarında hiçbir sakınca yoktur.

## MEME KANSERİ

HRT ve genital organ kanserleri arasındaki ilişki üzerinde görüş birliğine varılmış olmasına rağmen meme kanseri üzerindeki etkisi daha tam anlamıyla ortaya konmuş değildir. Yıllardan beri kullanılan oral kontraseptiflerin bile meme dokusunda proliferatif etki yaptığı bilinmesine rağmen bu etkinin E'ye mi yoksa P'ye mi yoksa kombinasyonuna mı bağlı olduğu bile bilinmemektedir.

HRT'nin yaygın olarak kullanıldığı Avrupa ve Kuzey Amerikada meme ca insidansının fazla olması HRT ile meme kanseri arasında bir ilişkinin indirekt bir işareti olarak kabul edilebilir (18). Erken adet görenlerde, geç menapoza girenlerde, hiç doğum yapmayanlarda veya ilk doğumu 30 yaşından sonra yapanlarda, çocuklarını emzirmeyenlerde, aşırı kilolu olanlarda meme kanserinin daha sık görölüyor olması estrogenle yakın bir ilişkisi olduğu izlenimi uyandırmaktadır (19). Estrogen gerçekten meme dokusunda mitotik aktiviteyi artırıp kaserogen etki yapıyor mu? Bu konuda literatürde çok değişik veriler vardır. Örnek olarak Dickson (23) 1986'da "E duktal doku üzerindeki mitotik aktiviteyi belirgin olarak artırır." derken National cancer institute (24) 1991'de "Estrogenin meme hücrelerine ne direk mitotik ne de karsinojenik etkisi vardır" yorumunu yapmıştır.

HRT ve meme kanseri ilişkisini ortaya koymak için yapılan pekçok çalışmanın kimisinde riskin arttığı kimisinde ise çok azaldığı gösterilmiştir (5,17,22-25). Metaanaliz çalışmaları yani literatürde bu konuda yapılmış benzer çalışmaları bir araya getirerek yapılan çalışmaların bile sonuçları çelişkilidir. Armstrong (26) 1988'de 22 çalışma üzerinde yaptığı incelemeler sonucu HRT'nin riski artırmadığı yorumunu getirirken Steinberg (25) 1991'de 26 çalışma üzerindeki çalışmasında riskin 1.3 kez arttığını, Dupont (27) ise yine 1991'de 28 çalışma üzerindeki incelemesinde riskin 1.07 kez arttığını, Arenas (28) 1992'de 37 çalışma üzerindeki incelemesinde 1.06 kez arttığını öne sürmüşlerdir (Tablo 3). Bu çalışmalar içerisinde randomize ve plasebo kontrolölü olan bir çalışmada 168 kadının bir kısmına plasebo bir kısmına ise HRT tedavisi verilmiştir. 22 yıllık takip sonucu HRT verilen grupta meme ca hiç görölmezken plasebo grubunda %11.5 oranında meme ca görölümüştür (29). Gerek bu çalışmalar gerekse iyi yapılmış

diğer epidemiyolojik çalışmalar konjuge estrogenlerin mutad olan 0.625 mg dozunda meme kanseri riskini artırmadığını göstermektedir (30). 1.25 mgr'dan daha yüksek dozlarda meme kanseri riskinin arttığını öne süren çalışmalar vardır (31,32).

Benign meme hastalığı olanlarda bile HRT verilmesinin riski artırmadığı gösterilmiştir (33-35).

Bir başka tartışmalı konu P kullanımının meme kanseri üzerinde koruyucu veya riski artırıcı bir etkisinin olup olmadığıdır.

Longman (36) 1987'de progesterajenlerin malign hücre kültürlerinde E'nin mitotik aktivitesini azaltıcı bir etkisi olmadığı aksine artırıcı bir etkisi olabileceğini gösterirken P'nin benign hücre kültürlerinde E ile ortaya çıkarılmış olan aşırı hücre çoğalmasını önlediğini gösteren çalışmalar da vardır (37,38). Arenas'ın metaanaliz çalışmasında E+P'nin daha emin olduğunu öne sürmektedir. Bu çalışmada P ile birlikte kullanıldığında meme kanseri riski 0.99 bulunmuştur (28). Ancak eldeki epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler uzun süre yalnız E veya E+P kullananlarda meme üzerinde benzer etki görüldüğünü telkin etmektedir (18).

Henderson 1986'da "HRT meme kanseri riskini 1.5 kere daha artırsa bile bu artıştan dolayı ortaya çıkan mortalite HRT ile azaltılan osteoporoz ve CVS hastalıkları mortalitesinden daha az olacaktır" yorumunu getirmiştir (39).

Brinton (40) HRT'sinin 20 yıldan fazla kullananlarda rölatif riskin 1.5, Yang (41) 10 yıldan fazla kullananlarda rölatif riskin 1.6, Evertz (42) 12 yıldan fazla kullananlarda meme kanseri riskinin 2,3 kez arttığını ileri sürmüşlerdir. Arenas'a göre ise 10-15 yıldan uzun süre HRT kullanan postmenapozal kadınlarda meme kanseri riski en fazla 1.63 misli artmaktadır (28). Kısa dönem kullananlarda ise risk çok daha az artmaktadır. Ancak yine de bir sebep sonuç ilişkisi gösterilmemiştir. Bugün son 5 yıldan az süre HRT kullananlarda meme kanseri riskinde hiçbir artış olmadığı kesin olarak kabul edilmektedir (43). VVeinstein 2140 meme kanseri olgusu üzerinde yaptığı bir çalışmada HRT ve meme kanseri arasında bir ilişki olmadığını saptamıştır (44). Uzun süre HRT kullananların uzun süre kontrole gelmeleri ve kitlelerin tanınma olasılığının fazla olması nedeniyle göreceli olarak bunlarda daha sık rastlanıyor olması olasılığı vardır (43). Yani meme ca riskindeki bu artış bir sebep sonuç ilişkisi mi yoksa bir tesadüf mü daha tam belli değildir.

### MEME KANSERLERİNDE ERT

Son zamanlara kadar genel kanı bırakın meme kanserini benign meme hastalıklarında bile HRT'nin kontrendike olduğu yolundaydı. Ancak bazı indirek bulgular E'nin meme kanserinin prognozunu etkilemediğini göstermektedir. Bunlar;

1. Eski inanişın aksine gebelik sırasında tanı konan meme ca'da prognoz gebelik olmaksızın tanı ko-

nan meme kanserinden farklı değildir (45). Yani ortamda yüksek düzeylerde E'nin bulunması prognozu değiştirmemektedir.

2. Meme ca tedavisi gördükten sonra gebe kalıp çocuk doğurarlarda prognoz farklı değildir (39). Eğer E'nin prognoz üzerinde olumsuz etkisi olsaydı gebelikte normalin 10 mislinden daha fazla yükselen E seviyesinin prognozu kötüleştirilmesi beklenirdi.

3. Bilateral oofektomi yapılması eskiden inanıldığı gibi tersine prognozu değiştirmemektedir (30).

4. Tamoxifen (her ne kadar zayıf E ise de) estrogenik etki göstermesine rağmen meme kanseri prognozunda iyileşme yapması E'nin en azından meme kanseri prognozu üzerinde kötü bir etkisi olmadığını telkin etmektedir. Konjuge estrogen veya tamoxifen verilerek randomize edilen birçok çalışmada meme kanseri prognozu üzerinde benzer cevap alınmıştır (46).

Bu bulgular E'nin meme kanseri prognozunu olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Gerçektende HRT tedavisi alan kadınlarda prognozun değişmediği hatta daha iyi olduğunu gösteren pekçok çalışma yapılmıştır (46,47).

Disaia 77 meme ca hastasına HRT vermiş ortalama 5 yıl izlemiş ve survi veya rekürens farkı göstermemiştir (48).

HRT kullanırken meme kanserine yakalananlarda prognoz daha iyi olduğu öne sürülmektedir (49).

Sonuç olarak;

1. HRT ile meme kanseri riskinin arttığını gösteren kesin bir bulgu yoktur. Literatürde görülen riski artırdığını öne süren çalışmalar genellikle kontrolsüz ve randomize olmayan çalışmalardır. Olgu sayılandan azdır.

2. Progesteronun meme üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu konusunda görüş birliği yoktur. Ancak meme kanserinde HRT verilirken progesteronla birlikte verilmesi mantıklı bir yaklaşımdır.

3. Meme kanseri tedavisi gören hastalarda HRT özellikle rekürensiz geçen 2-3 yıldan sonra güvenle kullanılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Weiss NS, Lyon JL, Krishnamurthy S, et al. Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. JNC11982; 58:95-8.
2. La Vecchia C, Liberati A, Franceschi S. Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. JNCI 1982; 69:1207-11.
3. Hoover Ft, Gray LA, Fraumani JF Jr. Stilbestrol and the risk of ovarian cancer. Lancet 1977; 2:201-8.
4. Hartge P, Hoover R, McGowan L, et al. Menopause and ovarian cancer. Am J Epidemiol 1988; 127:990-8.



38. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lajardie JP, Tutenn P, Mauvais Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrin Metab* 1986; 63:1174-80.
39. Henderson BE, Ross RK, Pagnini-Hill A, et al. Estrogen use and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1181-86.
40. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54:825-32.
41. Yang CP, Daling JR, Band PR, et al. Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1992; 3:475-9.
42. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42:832-8.
43. Connor EB. Hormone replacement and cancer. *British Medical Bulletin* 1992; 48:345-55.
44. Weinstein AL, Mahoney MC, Nassa PC, Hanson RL, Leske CM and Varma AO. Oestrogen replacement therapy and breast cancer risk: A case-control study. *International Journal of Epidemiology* 1993; 22:781-9.
45. King RM, Welch JS, Martin JK Jr, Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160:228-32.
46. Palshof T, Mouridsen HT, Daehnfelddt JL. Adjuvant endocrine therapy of primary operable breast cancer. Report of the **Copenhagen** breast cancer trials. *Eur J Cancer* 1980 Suppl; 1:183-7.
47. Stoll BA, Parbhoo S. Treatment of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Lancet* 1988; 1278-79.
48. Disaia PJ, Odicino F, Grosen EA, Cowan B, Pecorelli S, Wile AG. Hormone replacement therapy in breast cancer. *The Lancet* 1993; 342:1232.
49. Squitieri R, Tartter PI, Ahmed S, Brower ST and Theise **ND**. Carcinoma of the breast in postmenopausal hormone user **and** nonuser control groups. *Journal of the American College of Surgeons* 1994; 178:167-70.